

PADOS GYULA DR.<sup>1</sup>, AUDIKOVSKY MÁRIA DR.<sup>1</sup>, KARÁDI ISTVÁN DR.<sup>2</sup>, PARAGH GYÖRGY DR.<sup>3</sup><sup>1</sup>Fővárosi Önkormányzat Szt. Imre Kórház, Lipidológiai Profil, Budapest<sup>2</sup>SE ÁOK III. Belgyógyászati Klinika, Budapest<sup>3</sup>Debreceni Orvos- és Egészségtudományi Centrum I. sz. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

# MÓDOSULNAK-E A LIPID IRÁNYELVEK? A 2011-ES ESC/EAS AJÁNLÁSRÓL

AZ EURÓPAI KARDIOLÓGIAI ÉS AZ EURÓPAI ATHEROSCLEROSIS TÁRSASÁG (ESC/EAS) 2011-BEN KIDATTA A DYSLIPIDAEMIÁK KEZELÉSÉRŐL SZÓLÓ ÚJ, KÖZÖS IRÁNYELVEIT, AMELYET A 79. EURÓPAI ATHEROSCLEROSIS KONGRESSZUSON IS BEMUTATTAK GÖTEBORGBAN. A 2011 NOVEMBERÉBEN MEGRENDEZÉSRE KERÜLŐ V. MAGYAR KARDIOVASZKULÁRIS KONSZENZUS KONFERENCIA LIPID IRÁNYELVEIHEZ TÁMPONTOT ADHAT AZ ESC/EAS ANYAG. SOK ESETBEN MEGERŐSÍTIK KORÁBBI AJÁNLÁSAINKAT, TÖBBEK KÖZT KIEMELVE, HOGY PRIMER TERÁPIÁS CÉL MARAD AZ LDL-C (1,8 MMOL/L, ILLETVE 2,5 MMOL/L-ES CÉLÉRTÉKEKKEL AZ IGEN NAGY ÉS NAGY KARDIOVASZKULÁRIS KOCKÁZATTAL RENDELKEZŐ BETEGEK ESETÉN). SZEKUNDER CÉLKÉNT, ÚN. „ALTERNATÍV” RIZIKÓFAKTORKÉNT JELÖLIK MEG A NON-HDL-C-T, A HSCRP FELHASZNÁLHATÓSÁGÁT PEDIG INDIVIDUÁLISNAK TEKINTIK. AZ LDL-C-CÉLÉRTÉK ELÉRÉSÉRE A STATINT VAGY – A MÉG BIZTONSÁGOSABB – STATIN+EZETIMIB KOMBINÁCIÓT AJÁNLJÁK, DE A STATIN+FIBRÁT VAGY NIKOTINSAV KOMBINÁCIÓT IS ELFOGADJÁK EGYIDEJÜLEG. NEM FOGLALNAK ÁLLÁST A KARDIOLÓGUSOK EGY RÉSZÉ ÁLTAL SZORGALMAZOTT „MINDEN KARDIOVASZKULÁRIS BETEGNEK STATINT A KOLESZTERIN ÉRTÉKTŐL FÜGGETLENÜL” ELVVEL KAPCSOLATBAN, AMELYET A KONSZENZUS KONFERENCIÁK SEM TÁMOGATTAK. A JÖVŐBEN A KEZELTEK SZÁMÁNAK TOVÁBBI NÖVELÉSE, A CÉLÉRTÉKEK NAGYOBB ARÁNYÚ ELÉRÉSE, A COMPLIANCE JAVÍTÁSA LEHET A FŐ CÉL.

**Kulcsszavak:** igen nagy kockázat, célértékek, Konszenzus Konferencia, compliance

**WILL THE DYSLIPIDAEMIA GUIDELINE CHANGE? ABOUT NEW EAS/ESC 2011 GUIDELINE.** THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE EUROPEAN ATHEROSCLEROSIS SOCIETY (ESC/EAS) RECENTLY ISSUED THEIR JOINT DYSLIPIDEMIA GUIDELINE, WHICH WAS INTRODUCED THIS YEAR AT THE 79<sup>TH</sup> EUROPEAN ATHEROSCLEROSIS SOCIETY CONGRESS IN GOTHENBURG, SWEDEN. THIS GUIDELINE MAY ALSO SERVE AS A BASIS FOR THE 5<sup>TH</sup> HUNGARIAN CARDIOVASCULAR CONSENSUS CONFERENCE. TREATING LDL-C TO TARGET LEVELS HAS REMAINED THE PRIMARY THERAPEUTIC GOAL. NON HDL-C IS INDICATED AS A SECONDARY GOAL AND AN "ALTERNATIVE RISK FACTOR"; WHILE UTILIZATION OF HSCRP IS RECOMMENDED INDIVIDUALLY. STATIN MONOTHERAPY OR A SAFER COMBINATION OF STATINS AND EZETIMIBE ARE RECOMMENDED TO REACH TARGET LDL-C LEVELS, HOWEVER, COMBINATION OF STATINS WITH FIBRATES OR WITH NICOTINIC ACID ARE ALSO ACCEPTED. THE NEW ESC/EAS GUIDELINE DID NOT TAKE A STAND ON THE "STATINS FOR ALL CHD PATIENTS INDEPENDENTLY FROM CHOLESTEROL LEVEL" APPROACH THAT IS RECOMMENDED BY SOME CARDIOLOGISTS. THIS REGIME WAS NOT SUPPORTED BY THE FORMER HUNGARIAN CARDIOVASCULAR CONSENSUS CONFERENCES, EITHER. FURTHER INCREASE IN THE NUMBER OF TREATED PATIENTS, BETTER PROPORTION OF TARGET LEVEL ATTAINMENT AND IMPROVING PATIENT COMPLIANCE ARE THE FUTURE GOALS OF LIPID LOWERING THERAPY.

**Keywords:** very high risk, target levels, Consensus Conference, patient compliance

## GONDOLATOK AZ ESC/EAS ÚJ LIPID IRÁNYELVEI UTÁN ÉS AZ V. KONSZENZUS KONFERENCIA ELŐTT

A 2011. júniusi ESC/EAS új lipid irányelveit érdemes összehasonlítani az

amerikai ATP-III (1), illetve a Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia (2) – (1. ábra) – és a Magyar Atherosclerosis Társaság lipid irányelveivel. Az összehasonlítás kapcsán prognosztizálhatjuk, hogy a 2011. november 25-én megrendezésre kerülő V. Konszenzus Konferencián várha-

tók-e módosulások a lipid irányelvekben, a kockázatbesorolásban és a gyógyszeres kezelésre vonatkozó ajánlásban.

A kardiovaszkuláris prevencióról szóló hazai Konszenzus Konferenciák 2003-tól 2007-ig, részben az amerikai ATP-III, részben az Európai Kardiológiai – több

társasággal egyeztetett – irányelvekre (3) támaszkodtak, a 15 hazai társaság képviselői által megfogalmazott vélemények egyeztetésével. A Kardiológiai Szakmai Kollégium szakmai ajánlása az európai nyomvonalat követi (4).

A Konszenzus Konferenciák során igyekeztünk az amerikai és európai ajánlásokat harmonizálni a hazai vélemények és tapasztalatok beépítésével. Lipid vonatkozásában iránymutató lehet az amerikai National Cholesterol Education Program által kezdeményezett, de több társasággal, elsősorban a kardiológusokkal (AHA) egyeztetett 2004-es ajánlása, amelyet 2011-re terveztek megújítani. Sajnos idén őszre – jelen állás szerint – csak egy Public Review Comment-re számíthatunk, az ATP-IV ajánlás megjelenése pedig 2012 tavaszán esedékes (5).

Az Európai Kardiológiai Társaság időközi prevenciós ajánlásokat tett, közösen a prevenció egyes szakterületeire, előbb az Európai Hypertonia Társasággal, az idén az Európai Atherosclerosis Társasággal egyeztetett.

Az ESC és az EAS új lipid irányelveiről 2011 júniusában az Európai Atherosclerosis Társaság göteborgi 79. Kongresszusán (6) számoltak be, a beszámolót egyúttal az European Heart Journal-ban (7) is megjelentették. A szerzők között szerepelnek a 2003-as és 2007-es európai ajánlások vezetői (De Backer, Graham), az előadók között pedig az ESC és az EAS elnökei (Reiner, Catapano).

A fenti irányelvek felhasználhatók, megvitathatók lesznek 17 társaság részvételével a 2011. november 25-én megrendezésre kerülő V. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencián, elsősorban azok lipid irányelvei vonatkozásában.

Ha áttekintjük ezt az ESC/EAS anyagot, akkor részben megállapíthatók bizonyos eltérések az érvényes amerikai és a 2007-es magyar ajánlásoktól (1. ábra), másrészt a korábbi ajánlások számos pontban megerősítést nyerhetnek.

## KÜLÖNBSEGEK AZ ESC/EAS ÚJ ÉS A KONSZENZUS KONFERENCIA 2007-ES LIPID IRÁNYELVEI KÖZÖTT

Az ESC/EAS más rizikófaktorokat, más betegségeket sorol be az általuk „very high risk”, illetve a „high risk”-nek ne-

1. ÁBRA: CÉLÉRTÉKEK LIPIDANYAGCSERE VONATKOZÁSÁBAN (MMOL/L)

IGEN NAGY KOCKÁZATÚ ÁLLAPOT: CV-BETEGSÉG PLUSZ: DIABÉTESZ, VAGY „ERŐS” DOHÁNYZÁS, VAGY METABOLIKUS SZINDRÓMA, VAGY AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMA	NAGY KOCKÁZATÚ ÁLLAPOT: KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉG, GEK, DIABETES MELLITUS KRÓNIKUS VESEELÉGTELENSÉG	KARDIOVASZKULÁRIS TÜNETEKTŐL MENTES NAGY KOCKÁZATÚ ÁLLAPOT: (LÁSD KOCKÁZATBESOROLÁST)
<b>KOLESZTERIN(CH) &lt;3,5 LDL-CH &lt;1,8</b>	<b>CH &lt;4,5 LDL-CH &lt;2,5 TRIGLICERID &lt;1,7 HDL-CH &gt;1,0 (FÉRFI) &gt;1,3 (NŐ)</b>	<b>CH &lt; 5,0 LDL-CH &lt;3,0 TRIGLICERID &lt;1,7 HDL-CH &gt;1,0 (FÉRFI) &gt;1,3 (NŐ)</b>

HA ÉLETMÓD-VÁLTOZTATÁS UTÁN A LIPOPROTEIN/LIPID ÉRTÉKEK A CÉLÉRTÉK FELETT MARADNAK, VAGY A KARDIOVASZKULÁRIS TÜNETEKTŐL MENTES ÁLLAPOTBAN A KOCKÁZAT  $\geq 5\%$  (SCORE TÁBLÁZAT), AKKOR GYÓGYSZERES KEZELÉssel VALÓ KIEGÉSZÍTÉS JAVASOLT. PRIMÉR TERÁPIÁS CÉL AZ LDL-KOLESZTERIN, MELYEK CSÖKKENTÉSÉBEN HYPERCHOLESTERINAEMIA ESETÉN A STATINOK, ILLETVE STATIN ÉS EZETIMIB ALKALMAZÁSA PREFERÁLANDÓ. AMENNYIBEN HYPERTRIGLYCERIDAEMIA ÉSZLELHETŐ, ANYAGCSRE ÁLLAPOTTÓL FÜGGŐEN KOMBINÁCIÓS ANTILIPIDAEMIÁS TERÁPIA VÁLSZTHANDÓ (STATIN, EZETIMIB, FIBRÁT, NIKOTINSAV,  $\Omega$ -3 ZSÍRSAVAK). A CÉLÉRTÉK ELÉRÉSÉNEK PRIORITÁSA MELLETT KIVÁNCATOS AZ **LDL-CH SZINT >50%-OS** ÉS 2 MMOL/L ALÁ **CSÖKKENTÉSE** AZ ATEROSZKLERÓZIS REGRESSZIÓJÁNAK ELÉRÉSÉHEZ, INTENZÍV STATIN VAGY KOMBINÁCIÓS TERÁPIÁVAL.

**IGEN NAGY KOCKÁZAT, AKUT KORONÁRIA SZINDRÓMA ÉS STROKE ESETÉN A CH ÉRTÉKTŐL FÜGGETLENÜL INTENZÍV, HATÉKONY STATINKEZELÉS JAVASOLT.**

A GYÓGYSZERES KEZELÉS RÉSZLETEIT ILLETŐEN LÁSD A METABOLIZMUS KÜLÖNSZÁMÁNAK 2010. ÉVI 1. SUPPLEMENTUMÁBAN (VÁRHATÓ MEGJELENÉS 2010. JANUÁR) KÖZÖTT HÁTTÉRANYAGOT. KARÁDI I., PADOS GY., PARAGH GY., SZOLLÁR L.

vezett kategóriába, mint az amerikai és a magyar Konszenzus ajánlás. „Igen nagy kockázatú”-nak nevezi a dokumentált, vagy a noninvazív módszerrel igazolt kardiovaszkuláris betegségeket, a diabéteszt, a krónikus veseelégtelenséget és a  $\geq 10\%$ -os SCORE rizikót. Ugyanakkor a nagy kockázatú csoportba csak egyes súlyos rizikóállapotokat (familiáris dyslipidaemia, súlyos hipertónia) és 5-10% közötti SCORE értékű pácienseket sorol be.

Az ATP-III és a magyar Konszenzus ajánlás ezt az ESC/EAS által „very high risk”-nek nevezett csoportot nagy kockázatúnak (high risk) nevezi, és nem használja a SCORE-t e betegségek körében, csak az egyéb tünetmentes állapotokban (az Amerikai Egyesült Államokban csak a Framingham score-t használják).

Az ATP-III 2004-es megújított irányelve és a magyar Konszenzus is az igen nagy kockázatú (very high risk) csoportba négy speciális állapotot sorol: amikor a kardiovaszkuláris betegség mellett diabétesz, vagy metabolikus szindróma vagy erős dohányzás, illetve akut koronária szindróma áll fent. Ezt a csoportot az Amerikai Egyesült Államokban opcionálisan, nálunk fix kategóriaként tekintik. A meghatározások közötti nagy különbség azonban neve-

zékτανinak is tűnhet, mert az ESC/EAS a megfelelő „very high risk” kategóriájukhoz olyan célértékeket rendeltek mint a  $<1,8$  mmol/l-es low-density lipoprotein-koleszterin (LDL-C) és/vagy  $>50\%$ -os LDL-C-redukció. Ezek az amerikai és hazai ajánlásokban a fent ismertetett „igen nagy kockázatú állapotok” célértékei.

Ha az ESC/EAS „very high risk” kategóriát célértékeivel együtt átvennénk, akkor ez a Konszenzus Konferencia a nagy kockázat célértékeinek jelentős megszorítását jelentené, ami nem látszik reálisnak. Ráadásul például a kardiovaszkuláris megbetegedés (CVD)+diabétesz nem ritka együttes jelenléte esetén egy – a korábbiánál is szigorúbb, a gyakorlatban alig elérhető – LDL-C-célértéket kellene megszabni.

Az ATP-IV előrejelzésére utaló elképzelések között inkább a mérsékelt („moderate”) rizikó kategória szigorítását jósolják, pl. a 10-20% közötti Framingham SCORE 5–20 közötti tartományra történő kiterjesztését.

A Konszenzus Konferencián legutóbb úgy határoztunk, hogy csak a nagy kockázatúakra fókuszáltunk. Miután azonban a szívinfarktuson átesett betegek jó része a közepes kardiovaszkuláris kockázati csoportba tartozik, az infarktusos betegek nagy részének ko-

leszterinszintje 5,0-5,8 mmol/l között van, ezért megfontolható lesz, hogy ennek a kockázati csoportnak a kitérőit is körülhatároljuk-e.

## PRIMER TERÁPIÁS CÉL AZ LDL-C

Az ESC/EAS megerősítette, hogy a bizonyítékokon alapuló (evidence based) vizsgálatok alapján változatlanul az LDL-C a primer terápiás cél. Kitértek ugyan arra, hogy az Apolipoprotein B (ApoB) legalább olyan jelentőségű rizikófaktor, sőt kiküszöböli a számított LDL-C-érték bizonytalanságait, különösen hypertriglyceridaemiában. Sajnos a gyakorlatban nem terjedt el, így a megadott <80 mg/dl-es, illetve <100 mg/dl-es (0,8 g/l, illetve 1,0 g/l) célértékeiket csak esetenként lehet használni. A kongresszuson az ApoB-t „most potent”, a mind gyakrabban felmerülő, az LDL-C-t 0,8 mmol/l-rel meghaladó non-HDL-cholesterol „intermediér” rizikófaktorának minősítették. A klinikai bizonyítékok részleges hiánya miatt nem specifikus célként, hanem rizikót növelő markerként fogalmazták meg az alacsony high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) és magas trigliceridszintet. A primer prevencióban a JUPITER-vizsgálat (8) alapján előtérbe került a high sensitivity-C reaktív fehérje (hsCRP) rizikófaktor szerepe. Bár a hsCRP a Reynolds score-ba bekerült, az ESC/EAS-ajánlás jelenleg sem ajánlja ezt. Az irányelv szerint a hsCRP meghatározása, mint szekunder cél, általánosan mindenkinek ajánlott, mint fontos kiegészítő adat a teljes kardiovaszkuláris rizikó becslésében a jobb rizikóstratifikációhoz. A legjobb eredmények egyébként akkor születtek, ha az LDL-C <2,0 mmol/l alá történő csökkenése mellett a hsCRP-szintet is normalizálták (<2 mg/l).

A dyslipidaemiák kezeléséről szóló ajánlás tehát fenntartotta az LDL-C-szintet, mint primer terápiás célt, és valószínű, hogy az V. Konszenzus Konferencián is fenntartjuk a hozzá tartozó célértékekkel: igen nagy kardiovaszkuláris kockázat esetén a <1,8 mmol/l-t, nagy kockázat esetén a <2,5 mmol/l-t, és tünetmentes nagy kockázat esetén a 3,0 mmol/l-t. Az LDL-C prioritását érvényesnek tartják diabéteszben és metabolikus szindrómában is. A kardio-

metabolikus kockázatról az ESC/EAS közleményben nem esik szó.

A hazai Konszenzus Konferencia mérlegelheti, hogy az egyszerűen megálapítható, non-HDL-C-értéknek, valamint – az egyébként költségesebb – hsCRP-nek ad-e meghatározó szerepet a kockázatbecslésben. Az ATP-IV előkészítéséről megjelent elképzelések során kérdésként merül fel ezek másodlagos célként való használata, mint ahogy az LDL-C-célérték szigorítása is. A fentiek ellenére a 2007-es triglicerid és HDL-C-célértékeket fenntarthatnánk, mert a reziduális rizikó csökkentése szempontjából fontos az 1,7 mmol/l alatti triglicerid és a férfiaknál 1 mmol/l-nél nagyobb, nőknél 1,3 mmol/l feletti HDL-C-értékek széles körű megismerése.

## ÉLETMÓD-VÁLTOZTATÁS ÉS A LIPIDEK

Az ESC/EAS-ajánlás hangsúlyozza a telített és a transzzsír-sav-bevitel csökkentését, elsősorban a telítetlen zsírsavakkal, és kisebb mértékben a szénhidrátokkal való helyettesítését. Az ESC/EAS a heti 2-3 alkalommal történő halfogyasztást is szorgalmazza, amelynek révén kedvező hatás várható a triglicerid- és a HDL-C-szintre is. Hypertriglyceridaemiában és alacsony HDL-C-szint esetén előtérbe kerül többek közt a gyorsan felszívódó, magas glikémiás indexű szénhidrátok bevitelének csökkentése, valamint általában a rostbevitel (25-40 g/nap) növelése. Az alkoholbevitel korlátozása hypertriglyceridaemiában fontos, a dohányzás elhagyása pedig a HDL-C-szintet befolyásolhatja kedvezően. A koleszterin bevitelt változatlanul <300 mg/nap mennyiségben korlátozzák. Naponta 5 g-nál kevesebb sóbevitelt ajánlanak. A fizikai aktivitás jelentős mértékű növelése is szükséges, amely a lipidek vonatkozásában a triglicerid- és a koleszterinszintre hat kedvezően.

Ehhez azt tehetjük hozzá, hogy bármennyire is fontosak is a fenti diétás és életmódra vonatkozó rendszabályok, ezektől a koleszterinszint mindössze 5-10%-os csökkentése várható, a HDL-C-szint is csak mérsékelten emelhető. Ezzel ellentétben a trigliceridszint jelentősen csökkenthető, főleg a magas glikémiás indexű szénhidrátok és a telített zsírsavak bevitelének csökkentésével.

Ebből az is következik, hogy hypercholesterinaemia kezelésében az endogén koleszterinszintézist és a koleszterin felszívódását gátló gyógyszerek jelentősége megnő.

## GYÓGYSZERES KEZELÉS DYSLIPIDAEMIÁBAN

Primer hypercholesterinaemiában vitathatatlan maradt a statinok első választandó szerként történő alkalmazása. A Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTTC) metaanalízisben (15) 26 randomizált vizsgálatban résztvevő 170 ezer hypercholesterinaemiás egyén adatait összegezték, amely szerint 1,0 mmol/l LDL-C-szint csökkenése esetén a koronária-események 23%-kal, a stroke előfordulási gyakorisága 17%-kal csökkent statinkezelés mellett. A kezelés során myalgia 5-10%-ban, májenzim-emelkedés 0,5-2,0%-ban, dózisfüggően fordult elő. A rhabdomyolysisek száma minimális volt. Ezzel kapcsolatban figyelemre méltó, hogy 2011 júniusában a Food and Drug Administration (FDA) figyelmeztetést küldött ki a simvastatin 80 mg-os adagja mellett fokozott számban előforduló myopathiáról és rhabdomyolízisről (10). Erre jelenleg egységesen, minden statinkészítményre vonatkozóan nincsenek evidence based adatok, de a cerivastatin (Lipobay) okozta fatális rhabdomyolysisek kapcsán történt világméretű felmérésnél csak a fluvastatin volt mentes a fatális rhabdomyolysis szövödménytől. Egy myalgia célzott összehasonlító statinvizsgálatnál (PRIMO study) a myalgia átlagos előfordulása a statinkezelés során 10,5% volt, ezem belül atorvastatinnal 14,9%, simvastatinnal 18,2%, a fluvastatinnal 5,1% (a rosuvastatint akkor nem vizsgálták) (11).

Sokan korábbi vizsgálatok alapján a statindózis titrálását, és különösen akut koronária szindrómában maximális dózisban induló statinterápiát szorgalmazzák. Az FDA jelzését is figyelembe véve a nem maximális dózisú statin+ezetimib kombináció előtérbe kerülhet.

A hypercholesterinaemia kezelésében, a célérték elérésében racionális alternatíva a koleszterin abszorpciót gátló ezetimib kombinálása statinkezeléssel. Ilyen kombinációban érhető el legjobb

ban a Konszenzus irányelveibe is átvett >50%-os, lehetőleg 2 mmol/l alá történő LDL-C csökkenés. Emellett fontos az ezetimibnek a statinokhoz képest jóval kedvezőbb mellékhatásprofilja. Tény, hogy a primer kemény végpontú kardiovaszkuláris és ösztörtalitätsra vonatkozó eredmények az ezetimib monoterápiával még váratnak magukra (folyamatban vannak), és a statinok pleiotrop hatására több bizonyíték van. Ugyanakkor a statin+ezetimib kombináció duális gátlást jelent, azaz egyszerre befolyásolja az endogén koleszterinszintézist és a koleszterin felszívódását, illetve gátolja a kompenzációs mechanizmusokat.

Az ESC/EAS-ajánlás az epesav szekvesztránsokkal is foglalkozik, valamint az egyik új szerrel, a colesevelammal. Az előbbiek (cholestyramin, cholestipol) kikoptak a hazai forgalomból a porban való bevitel nehézségei miatt, pedig az LRCP-vizsgálatban cholestyraminnal érték el az első nagyobb sikert a kardiovaszkuláris események csökkentésében (12).

A hypertriglyceridaemia is kardiovaszkuláris rizikófaktor, egyes adatok szerint a gyakorlatban alig használt posztprandiális hypertriglyceridaemia még inkább. A non-HDL-C jó markere a trigliceridnek és a trigliceridben gazdag lipoproteineknek. A magas trigliceridszint (>1,7 mmol/l) a felnőtt lakosság legalább egyharmadát érinti. Extrém emelkedése (>10 mmol/l) akut hasnyálmirigy-gyulladásra hajlamosít, amely az összes pankreatitiszes eset 10%-át is kiteheti. A trigliceridszint csökkentésének kardiovaszkuláris jelentőségét elbizonytalanítja, hogy nem mindegyik kemény végpontú vizsgálat volt egyértelműen eredményes (HHS, VAHIT versus FIELD, ACCORD) (13, 14, 15). A mellékhatások közül a myopathia gyakoribb, mint a statinkezelés esetén, és rhabdomyolysisek is előfordulnak, Magyarországon például két nonfatális rhabdomyolysist közöltek, mindkettőt inadekvát fibrátkezelés mellett (16).

A hypertriglyceridaemia másik kezelési lehetősége a nagy dózisú nikotinsav terápia. Az Európai Unióban már olyan készítményt is regisztráltak (TRE-DAPTIVE), amelyben 1 gramm nikotinsav mellett a kellemetlen mellékhatásként jelentkező bőrpírosodást csökkentik egy proszttaglandin D2 szelektív

antagonistával, a laropirant-tal. A nikotinsav előnyös kardiovaszkuláris hatásait több vizsgálat bizonyította (Coronary Drug Project, FATS, HATS, Arbiter-6 és HALTS trial) (17, 18, 19, 20). A lipidparaméterekre kifejtett hatásáról az ESC/EAS anyag a 20-40%-os triglicerid, és a 15-18%-os LDL-C csökkenést, valamint a 15-35%-os HDL-C emelkedést bizonyító vizsgálatot idézi (21). Alkalmazása esetén a húgysav és a vércukorszintek fokozottabb ellenőrzése szükséges.

Az elsősorban trigliceridszintet csökkentő szerek statinnal is kombinálhatók. A Konszenzus állásfoglalása szerint II/b típusban akkor jönnek szóba, ha a koleszterin célértéket elérjük, de a trigliceridszintje magas marad. Az ESC/EAS szerint azonban magas triglicerid és LDL-C-szinttel rendelkező egyéneknél egyidejűleg is indíthatók. A fibrátok közül elsősorban a fenofibrát alkalmas kombinált kezelésre, mivel a gemfibrozil cerivastatinnal való kombinációja számos korábbi közölt esetben rhabdomyolysist okozott. Ugyanakkor nem feledkezhetünk meg a két gyógyszer csoport fokozott myopáthiára hajlamosító hatásáról, különösen magas statindózis esetén.

A nikotinsav a HDL-C-szint emelésében a leghatásosabb gyógyszer. Az omega-3 zsírsavak a dyslipidaemia monoterápiájára csak egyéb szerek intoleranciája esetén jönnek szóba, de adjuvánsként használhatók fibráttal, nikotinsavval, esetleg statinnal való kombinációban. Ezen kombinációk a koleszterinszintet nem befolyásolják, de a trigliceridszintet csökkenthetik és a HDL-C-szintet emelheti.

A IV-es és V-ös hyperlipoproteinaemia kezelésében első választandó szer a fenofibrát, V-ös típusban nikotinsavval, vagy omega-3 zsírsavval történő kombinációja is szóba jön. Akut hasnyálmirigy-gyulladás esetén a gyors triglicerid hidrolízist kiváltó heparin terápia ajánlott.

Az ESC/EAS-ajánlás részletesen foglalkozik a különböző familiáris dyslipidaemiák speciális kezelésével, amely esetekben lipidológiai központokkal történő konzultáció ajánlott.

A göteborgi kongresszuson egyébként Nemzetközi Atherosclerosis Társaság elnöke részéről kritikai észrevételként megjegyzésre került az ajánlás túlméretezett volta. Továbbá hangot

adott azon aggodalmának, hogy ilyen formában a mindennapi gyakorlatba történő bevezetése nehézkes lehet.

## UNIVERZÁLIS STATINTERÁPIA VAGY CÉLÉRTÉK KEZELÉS?

Az Európai Kardiológiai Társaság vezette interdiszciplináris ajánlás és ennek nyomán a Magyar Kardiológiai Szakmai Kollégium felvetette annak lehetőségét, hogy minden kardiovaszkuláris – mások szerint esetleg minden diabéteszes – betegnek a koleszterinszinttől függetlenül statint kell adni, főleg a pleiotrop hatásokra alapozva. A Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia ezt 2005-ben csak az akut koronária szindróma esetét fogadta el, 2007-ben kiegészítette a stroke, és az „igen nagy kockázatú” állapot kezelésére. Az erről folyó vitában nyomós ellenérvek szóltak a teljes kiterjesztés mellett. Ez a megközelítés egyrészt az egész, jól bevált célérték teóriát tenné okafogyottá, miközben a legfontosabb és a legsikeresebben kezelhető rizikófaktor, a koleszterinszint változásának lemérhető követését is nehezítené. Gyakoribbá válnának a mellékhatások és a kezelések költségét is növelné. A statinnal kezelték száma 350 ezerről 650 ezerre növekedett az elmúlt évtizedben úgy, hogy közben az LDL-C-célérték elérési aránya a Konszenzus végrehajtását ellenőrző CÉL-, REALITY- és MULTI GAP-vizsgálatok szerint a háziorvosok körében az évek során 11,7%-ról 30%-ra emelkedett, a szakorvosi körben kb. 40% (22). 2011-re +10% emelkedést terveztünk. Az esetek többségében sikertelenség oka az, hogy a statinok célértékre történő titrálása vagy az ezetimibbel való kombinálása elégtelen, és a betegek együttműködő képessége a kezelés során fokozatosan romlik. Ezért az egyik kihívás napjainkban az, hogy megismerjük azokat a tényezőket, amelyek egyes országokban ezt az együttműködési készséget rontják, ezáltal a terápiahűséget csökkentik, hiszen a kardiovaszkuláris prevencióban alkalmazott szerek csak akkor fejtik ki a hatásukat, ha tartósan, sokszor egy életen át alkalmazzuk azokat. Az ezzel kapcsolatos előző évi tapasztalatokat ezért érdemes lesz



Konszenzus Konferencián elemezni, és a megfelelő ajánlásokat ezen a téren is megtenni.

Jelenleg a hypercholesterinaemiás betegek több mint felét nem kezelik.

A lakosság jelentős részét érintő elhízásban, metabolikus szindrómában és 2-es típusú diabetes mellitusban inkább a hypertriglyceridaemiával és alacsony HDL-C-szinttel járó athero-

gen dyslipidaemia figyelhető meg, gyakran II/b, IV típussal, ahol a típustól függően is alternatíva lehet statin+fibrát, vagy statin+niacin kombinációs terápia.

## IRODALOM

1. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110 (2): 227–239.
2. IV. Magyar Kardiiovaszkuláris Konszenzus Konferencia 2009. november 6. *Metabolizmus* 2010; Suppl. A: 4–96.
3. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. ESC Committee for Practice Guidelines: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Atherosclerosis* 2007; 194 (1): 1–45.
4. Kardiológiai Szakmai Kollégium: A kardiiovaszkuláris betegségek megelőzése a napi orvosi gyakorlatban. Útmutató – klinikai irányelvek összefoglalója 2005. március 7–17.
5. Allison TG. Lipid Management Standard and Advanced Preview of ATP-IV. Mayo Clinic Rochester; MN USA: 2010.
6. Európai Atherosclerosis Társaság 79. Kongresszusa. 2011. június 25–29.
7. Reiner Z, Catapano A, de Backer G, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force on the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–1818.
8. Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, et al. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 152: 488–496.
9. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681.
10. FDA announces very safety recommendations for high dose simvastatin 6/8/2011.
11. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients: the PRIMO Study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19: 403–414.
12. Tyroler HA. Cholesterol and cardiovascular disease. An overview of Lipid Research Clinics (LRC) epidemiologic studies as background for the LRC Coronary Primary Prevention trial. *Am J Cardiol* 1984; 54: C14–C19.
13. VAHIT: Tonelli M, Collins D, Robins S, et al. Effect of gemfibrozil on change in renal function in men with moderate chronic renal insufficiency and coronary disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 832–839.
14. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. for the FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–1861.
15. The ACCORD Study Group: Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563–1574.
16. Mátyus J, Kakuk Gy, Paragh Gy, et al. Fibrát okozta súlyos rhabdomyolysis idült veseelégtelen betegekben. *Magy Belorv Arch* 2001; 54: 31–34.
17. Canner PL, Berge KG, Wenger NK. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8 (6): 1245–1255.
18. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 323: 1289–1298.
19. Brown BG, Zhao XQ, Chait A. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1583–1592.
20. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med* 2009; 361: 2113–2122.
21. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, et al. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther* 2010; 126: 314–345.
22. Pados Gy, Karádi I, Paragh Gy, et al. A lipidek befolyásolása sikeresebb, mint a többi nagy metabolikus rizikófaktoré — a Plusz 10%. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2011; 16: 189–194.